

ONKOLOJİ HASTALARININ OROFARİNGEAL ÖRNEKLERİNDE *CANDIDA DUBLINIENSIS* ARAŞTIRILMASI VE İZOLE EDİLEN *CANDIDA* SUŞLARININ TIPLENDİRİLMESİ

INVESTIGATION OF *CANDIDA DUBLINIENSIS* AND IDENTIFICATION OF *CANDIDA* STRAINS IN OROPHARYNGEAL SWABS OF CANCER PATIENTS

*Alper TEKELİ**, *İştar DOLAPÇI**, *Salih CESUR***
*Emin TEKELİ***, *Fikri İÇLİ****

ÖZET: Özellikle çeşitli *Candida* türlerinin etken olduğu fırsatçı mantar enfeksiyonlarının son 20 yıl içinde daha sık izlenmeleri ve bununla birlikte morbidite ve çoğu kez de mortaliteye yol açmaları, değerlerinin önemli oranda artmasına yol açmıştır. *Candida albicans*, halen fırsatçı oral patojen olarak en sık izole edilen mantar türü olmasına rağmen, immün sistemi baskılanmış hastalarda diğer mantar türleri de sıklıkla tanımlanmaya başlanmıştır. Son yıllarda yeni tanımlanan bir tür olan *C.dubliniensis*, özellikle Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile enfekte hastalarda, orofaringeal kandidiyazis etkeni olabilmektedir. *C.dubliniensis*, *C.albicans* ile filogenetik olarak çok yakın olduğu gibi, pek çok fenotipik özellikleri de ortaktır. Bu çalışmanın amacı, onkoloji hastalarının orofaringeal örneklerinde kolonize olan mantar türlerini ve özellikle de *C.dubliniensis* varlığını araştırmaktır. Toplam 9 ay süre ile, onkoloji polikliniğine kontrol amacı ile gelen 543 hastanın, eküvyon ile orofaringeal örnekleri alınmış ve toplam 209 adet *Candida* suşu izole edilmiştir. Jerm tüp ve klamidospore oluşumu izlenen 147 suşun, 42°C ve 45°C'lerde üreme yetenekleri, Staib agardaki koloni morfolojileri, hücre içi beta-glikozidaz aktivitelerine bakılarak, *C.dubliniensis* olup olmadıkları araştırılmıştır. Bu incelemeler ve karbonhidrat asimilasyon testi API 20C AUX sonuçlarına göre bu 147 (%70.3) suşun hepsinin *C.albicans* olduğu görülmüş, geri kalan izolatların 16'sı (%7.6) *C.parapsilosis*, 13'ü (%6.2) *C.tropicalis*, 10'u (%4.7) *C.glabrata*, 5'i (%2.3) *C.guilliermondii*, 4'ü (%1.9) *C.krusei*, 3'ü (%1.4) *C.keyfr*, 3'ü (%1.4) *C.famata*, 2'si (%0.9) *S.cerevisiae*, 2'si (%0.9) *C.pelliculosa*, 1'i (%0.4) *C.utiles*, 1'i (%0.4) *C.neoformans* ve 1'i (%0.4) de *Hansenula polymorpha* olarak tiplendirilirken, *C.dubliniensis*'e rastlanamamıştır.

Anahtar kelimeler: *Candida* türleri, *Candida dubliniensis*, kanser hastaları.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Ankara.

SUMMARY: Fungal opportunistic infections, and in particular those caused by the various *Candida* species, have gained considerable significance as a cause of morbidity and, often, mortality. Although *Candida albicans* remains to be the most frequently isolated fungal species as an opportunistic oral pathogen, other yeast species are often identified in immunocompromised patients. *C.dubliniensis*, the recently described species, has been recovered primarily from oropharyngeal candidiasis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected patients. *C.dubliniensis* shares many phenotypic characteristics with, and is phylogenetically closely related to, *C.albicans*. The aim of the present study was to investigate the colonization rates of fungal species, and especially *C.dubliniensis*, in the oropharyngeal samples from cancer patients. The oropharyngeal swabs of 543 patients were collected during their visits to oncology clinic in 9 months period, and a total of 209 *Candida* species have been isolated. Of them, 147 isolates were found to be positive for germ tube and chlamydospore formation, and they were tested for the growth inability at 42°C and 45°C, colony morphology in Staib agar and the intracellular beta-glucosidase activity, in order to identify *C.dubliniensis*. The results of these tests and carbohydrate assimilation tests by API 20C AUX yeast identification system, yielded that all these 147 (70.3%) isolates were *C.albicans*. The other isolates were identified as follows; 16 *C.parapsilosis* (7.6%), 13 *C.tropicalis* (6.2%), 10 *C.glabrata* (4.7%), 5 *C.guilliermondii* (2.3%), 4 *C.krusei* (1.9%), 3 *C.keyfr* (1.4%), 3 *C.famata* (1.4%), 2 *S.cerevisiae* (0.9%), 2 *C.pelliculosa* (0.9%), 1 *C.utiles* (0.4%), 1 *C.neoformans* (0.4%) and 1 *Hansenula polymorpha* (0.4%), while no *C.dubliniensis* was isolated.

Key words: *Candida species, Candida dubliniensis, cancer patients.*

G İ R İ Ő

Candida dubliniensis ilk olarak 1995 yılında Sullivan ve arkadaşları¹ tarafından tanımlanmış olan, jerm t p ve klamidospore oluşturan bir mantar türüdür. Benzer fenotipik özelliklerinden dolayı, standart laboratuvar tanı yöntemleri ile *C.albicans*'dan ayırımı oldukça g c t r²⁻⁴. Bununla birlikte *C.dubliniensis*, hücre içi beta-glikozidaz aktivitesinin olmaması, 42°C ve 45°C'lerde  reyememesi, ilk izolasyonda CHROMagar besiyerinde oluşturduğu koyu yeŐil renkli koloniler, karbonhidrat bileŐiklerini sindirme yeteneklerini saptamaya yönelik API ID 32C ve 20C AUX gibi mantar identifikasyon kitlerinde XYL (D-xylose) ve MDG (alfa-methyl-D-glucoside) negatif olarak izlenmesi gibi bazı farklılıklar ile *C.albicans*'dan ayrılabilir. Ancak kesin tanı için, moleküler yöntemler ile genotipik özelliklerinin belirlenmesi gerekmektedir⁴⁻⁷.

C.dubliniensis geniş bir coğrafi dağılım g stermektedir⁸. Balgam, kan, vajinal flora, akciğerler ve fe esten de izole edilmiş olmakla birlikte, özellikle insan yanak epitel hücrelerine g c l  yapıŐma yeteneği sayesinde oral kavitede kolonize olma eğilimindedir^{4,6,9}. Bugüne kadar elde edilen *C.dubliniensis* izolatlarının büyük çoğunluğu, Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile enfekte bireylerin oral kavitelelerinden tanımlanmıştır. Bu nedenle özellikle HIV enfeksiyonu ile bir iliŐkisinin olduğuna inanılmıŐtır^{4,9}. Ancak son zamanlarda HIV negatif bireylerden de

C.dubliniensis izolasyonunun olduğuna dair yayınların sayısında artış görülmesi, bu mantarın epidemiyolojisi üzerinde geniş kapsamlı araştırmalar yapılması gereğini ortaya koymuştur^{3,10}.

HIV ile enfekte hastalar gibi, aynı zamanda altta yatan bir malignite veya hematolojik hastalığı olan immün süprese hastalar da, çok çeşitli fırsatçı patojenler ile enfekte olmaya yatkındırlar. Bu hastalarda en yaygın izlenen fırsatçı enfeksiyon *C.albicans* ile oluşan oral kandidiyazistir^{8,11-13}. Bununla birlikte özellikle son 10 yıl içinde yapılan çalışmalarda bağışık sistemi baskılanmış bireylerde öncelikle *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.glabrata* ve *C.lusitaniae* gibi *C.albicans* dışındaki diğer *Candida* türlerinin sebep olduğu kandidiyazis insidansında artış gözlenmektedir^{14,15}. Bu epidemiyolojik değişikliğin nedenleri tam olarak açıklanamamakla birlikte, bu türlerin, flukonazol gibi yaygın olarak kullanılan antifungal ajanlara duyarlılıklarının gittikçe azalması gibi görünmektedir¹⁴. Son yıllarda oral kandidiyazis etkenleri arasında *C.dubliniensis*'in de yer aldığı ortaya konmuştur. *C.dubliniensis* izolatlarının in-vitro olarak flukonazole dirençli olabilmeleri, bu mantarın izolasyonunun önemini artırmaktadır^{2,6,10}.

Devam eden AIDS epidemisi, maligniteler ve agresif kemoterapötik yaklaşımlar, ileri derecede bağışık sistemi baskılanmış hasta topluluğuna yol açmıştır ve bu hastalar birçok enfeksiyonlara ve özellikle de mantar enfeksiyonlarına son derece duyarlıdırlar¹⁰. HIV ile enfekte bireyler gibi diğer bağışık sistemi baskılanmış hastalarda da orofaringeal kandidiyazise sık rastlanmaktadır⁸. Ayrıca HIV negatif bireylerin klinik örneklerinde, oral kandidiyazis semptomları olsun ya da olmasın, *C.dubliniensis* izole edildiğini bildiren araştırmalar bulunmaktadır³. Biz de bu çalışmamızda, onkoloji polikliniğine kontrol amacıyla gelen, daha önceden tanıları konulmuş ve tedavileri verilmiş olan hastaların orofaringeal örneklerinde mantar izolasyonu yaparak *C.dubliniensis* varlığını araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Örnekler: Ocak 2001 – Eylül 2001 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Onkoloji Polikliniğine kontrol amacıyla gelen ve ağız lezyonları bulunmayan 543 hastanın orofaringeal örnekleri alındı. Hastaların 292'si erkek, 251'i kadındı ve yaş ortalamaları 48 yıl idi. Toplam 543 hastanın, 136'sı meme kanseri, 103'ü kolorektal kanser, 91'i akciğer kanseri, 54'ü mide kanseri tanısıyla en büyük grupları oluşturmaktaydı. Bunların haricinde Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, pankreas kanseri, sarkom, hepatobiliyer kanser, mezotelyoma, renal hücreli kanser, mesane, tiroid, testis, prostat, serviks, over kanserleri, germ hücreli tümör, nazofarenks, larenks kanserleri, schwannoma, glioblastoma, özofagus kanseri tanıları ile izlenen 159 hasta çalışma grubunu tamamlamaktaydı. Hastaların 384'ü örneklerin alındığı sırada kanser nedeniyle kemik iliği baskılayıcı tedavi alırken, 159'u herhangi bir tedavi almamaktaydı.

Örnekler, steril eküvyonun hastanın tonsillerine, damağına ve yanak mukozasına sürülerek elde edildi ve vakit geçirmeden Sabouraud Dextrose Agar (SDA, Merck) besiyerine ekildi. Kültürler 37°C'de, aerobik koşullar altında en az 48 saat süreyle inkübe edildi. Örneklerden izole edilen *Candida* türleri tanımlandı.

C.dubliniensis varlığının ortaya konulabilmesi için mantarların fenotipik özellikleri, jerm tüp ve klamidospor oluşumu, 42°C ve 45°C'de üreme özellikleri, Staib agar'da koloni morfolojileri ve beta-glikozidaz aktivitelerine bakıldı.

Jerm tüp ve klamidospor oluşumu: İzole edilen suşlar insan serumu içerisine ekildi, 3 saat 37°C'de inkübe edilerek jerm tüp oluşumuna bakıldı. Klamidospor oluşumunun gösterilmesi için izolatlar mısırunlu tween 80 besiyerine (Difco) ekildi, oda ısısında inkübe edilerek 2, 5 ve 10. günlerde değerlendirildi.

42°C ve 45°C'de üreme: 42°C ve 45°C'de üreme özellikleri SDA plaklarında değerlendirildi. Isı farklarından doğabilecek etkileri en aza indirmek için, plaklar ekim yapılmadan önce 30 dakika süre ile 45°C'de ısıtıldı. Bu SDA plaklarına pasajlanan izolatlar 72 saat süre ile inkübe edildi.

Staib agar ekimi: İzolatların koloni morfolojilerinin incelenebilmesi için Staib (1 litre için; Guizitta abbyssinica 50g, glikoz 1g (Merck), KH₂PO₄ 1g (Merck), Agar 15g) agara ekimleri yapıldı. 48 saat 30°C'da inkübe edildi. Her bir izolata ait en az 10 koloni gözle ve koloni mikroskopu (Leica MZ 6) ile incelendi¹⁶.

Beta-glikozidaz aktivitesi: İzolatların beta-glikozidaz aktivitesi, Boerlin ve arkadaşları¹² tarafından tarif edilen metodun modifiye edilmesiyle yapıldı. Mantarlar ilk olarak Brain Heart İnfüzyon (BHI) agara pasajlandı. Bir gece 37°C'de inkübe edildi, ertesi gün her mantar için, plaktan bir koloni alınarak BHI broth'a ekildi, çalkalayıcı su banyosunda bir gece 37°C'de bekletildi. Üreyen mantar süspansiyonundan 1 ml alındı, 15.000 x g de 2 dakika santrifüj edildi, süpernatant atıldı, çöküntü 1 ml 1 M Na asetat tamponu (pH:5.5) içerisinde 1mg/ml 4-methylumbelliferyl-beta-D-glucoside (Sigma) ile karşılaştırıldı. Tüplerin içerisine 0.4 mg cam boncuk (0.5 mm çaplı) (Sigma) konularak 4 defa 30'ar saniye karıştırıldı. Karışım 15.000 x g'de 2 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatandan 100 µl alındı ve 96 kuyucuklu plak'a koyuldu. 15, 30 ve 60. dakikalarda, 312 nm'de transilluminatörde (TFX 20M - Vilber Lourmat - France) ışımaya gözle değerlendirildi.

API 20C AUX: İzole edilen mantarların biyokimyasal profilleri API 20C AUX (Biomerieux, France) ile üretici firmanın önerdiği şekilde incelendi, değerlendirme version 3.0 database ile yapıldı.

BULGULAR

Jerm tüp ve klamidospor oluşumu: İzole edilen 209 *Candida* suşunun 147'sinde jerm tüp oluşumu izlenirken, bu 147 suşun ikinci günden itibaren Cornmeal agarda klamidospor meydana getirdiği gözlenmiştir.

42°C ve 45°C'de üreme: Jerm tüp ve klamidospor oluşturan 147 izolatın SDA'a ekilerek 72 saat boyunca 42°C ve 45°C'de inkübasyonları sonunda tüm izolatlar 42°C'de üreme gösterirken, 34 izolat 45°C'de üreme göstermemiştir.

Staib agar ekimi: Koloni morfolojilerinin incelenmesi amacıyla 45°C'de üreme göstermeyen, jerm tüp ve klamidospor oluşturan ve *C.dubliniensis* olması muhtemel 34 izolat Staib agara ekilmiş ve 30°C'de 48 saat inkübasyon sonunda, izolatlar gözle ve koloni mikroskopu ile incelenmiştir. Örneklerin hepsinin smooth (S) koloni oluşturduğu gözlenmiştir.

Beta-glikozidaz aktivitesi: Beta-glikozidaz varlığı 45°C'de üremeyen 34 izolatta araştırılmış ve kontrol suşları olarak NIH A, NIH B ve Ca 26555 kullanılmıştır. İncelenen 34 izolatin tamamında ve kontrol suşlarında transilluminatörde gözle bakıldığında ışımaya gözlenmesi, beta-glikozidaz varlığının göstergesi olarak kabul edilmiştir.

API 20C AUX: İzole edilen toplam 209 mantarın API 20C AUX ile yapılan değerlendirmeleri sonucunda; 147'si (%70.3) *C.albicans*, 16'sı (%7.6) *C.parapsilosis*, 13'ü (%6.2) *C.tropicalis*, 10'u (%4.7) *C.glabrata*, 5'i (%2.3) *C.guilliermondii*, 4'ü (%1.9) *C.krusei*, 3'ü (%1.4) *C.keyfi*, 3'ü (%1.4) *C.famata*, 2'si (%0.9) *S.cerevisiae*, 2'si (%0.9) *C.pelliculosa*, 1'i (%0.4) *C.utiles*, 1'i (%0.4) *C.neoformans* ve 1'i (%0.4) *Hansenula polymorpha* olarak tanımlanmıştır. İzole edilen mantarların türleri ile hastaların yaşı, tedavi durumları ya da kanser tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Candida'lar normal olarak kommensal organizmalar olmakla birlikte, konak ile endojen flora arasındaki dengenin, immün sistemin baskılanması sonucu bozulmasıyla, hem yüzeysel hem de derin enfeksiyonlara yol açabilen fırsatçı patojenler haline gelmektedirler¹⁷.

Özellikle son 20 yıldır izlenen fungal enfeksiyonların insidansındaki artış, HIV ile enfekte bireyler ya da kanser hastaları gibi hücrel immünitesi baskılanmış, enfeksiyon açısından risk altındaki hastaların sayısındaki artış ile ilişkili gibi görünmektedir. Kanserli hastalarda saptanan *Candida* kolonizasyonu her zaman klinik kandidiyazis ile sonuçlanmamakla birlikte, kandidemiye yol açabilmesi ve morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilmesi bakımından önem taşımaktadır. Bu hastalardaki fungal enfeksiyonlardan en sık sorumlu tutulan ajan, yakın zamana kadar *C.albicans* iken, son yıllarda *C.parapsilosis*, *C.krusei* ve *C.tropicalis* gibi *C.albicans* dışı türlerin de etkinliğinin arttığı gözlenmektedir. Bir fırsatçı patojen olarak *C.dublinsiensis*'in son zamanlardaki önemi de epidemiyolojik görünümdeki bu değişikliğe eşlik etmektedir^{14,17-19}.

C.dublinsiensis ilk olarak HIV ile enfekte bireylerin ve AIDS hastalarının oral kavitelelerinden izole edilmiş, klamidospore ve jerm tüp oluşturan bir mantar türüdür. Mantarın bu özelliği *C.albicans* ile karışmasına yol açtığı gibi, uzun bir süre *C.albicans*'in atipik formu olarak sınıflandırılmasına neden olmuştur. Son yıllarda bu mantarın genotipik ve fenotipik özelliklerini ve insidansını ortaya koymaya yönelik bir çok araştırma yapılmıştır^{1,8,17,18}.

Bir çalışmada oral kandidiyazis klinik semptomlarına sahip HIV ile enfekte bireylerin %27'sinin ve AIDS hastalarının %32'sinin oral kavitelelerinden *C.dublinsiensis* izole edilirken, oral kandidiyazis klinik semptomları olmayan HIV ile enfekte bireylerin %19'u ile AIDS hastalarının %25'inde de oral kavitede *C.dublinsiensis* varlığı gösterilmiştir¹¹. Aynı çalışmada oral kandidiyazis klinik bulguları taşımayan 150 İrlanda'lı sağlıklı HIV negatif bireyin 5'inde (%3) oral kavitede *C.dublinsiensis*'e rastlanmıştır. Bu bulgu *C.dublinsiensis*'in, klinik semptomları olsun ya da olmasın

HIV ile enfekte bireyler ya da AIDS hastalarında yüksek oranda varlığına işaret ederken, normal sağlıklı bireylerin oral florasında ise insidansının az olduğunu düşündürmüştür^{17,18,20,21}.

C.dubliniensis çoğunlukla HIV ile enfekte bireylerin oral kavitelelerinde gösterilmiş olmakla birlikte, hem HIV enfeksiyonu taşımayan kişilerden hem de oral kavite dışında vajen, kan, dışkı, balgam ve bronkoalveoler lavaj sıvısı gibi çeşitli örneklerden izole edilebilmektedir^{17,19,20,22,23}. Willis ve arkadaşları¹⁷, insülin kullanan 414 diabetes mellitus hastasının %77'sinin oral kavitelelerinde *Candida* taşıyıcısı olduklarını ortaya koymuş, izole ettikleri *Candida* türleri arasında ilk sırayı *C.albicans*'in aldığını göstermiş, bunu da *C.dubliniensis*'in izlediğini belirtmişlerdir. Bu çalışma, *C.dubliniensis*'in HIV enfeksiyonu olmaksızın da bulunabileceğini göstermektedir.

Biz de çalışmamızda *C.dubliniensis*'in, HIV ile enfekte bireyler ya da AIDS hastaları dışında, diğer hasta grupları ile ilişkisini incelemek amacıyla, çalışma grubumuzu 543 onkoloji hastasından oluşturduk. Onkoloji hastalarında immünoşüpresyon nedeniyle fırsatçı oral enfeksiyonlara sık rastlanması ve *C.dubliniensis*'in oral kaviteye olan ilgisinden yola çıkarak, 543 onkoloji hastasının orofaringeal örneklerini incelemeye aldık. Bu 543 hastanın 209'undan (%38.48) *Candida* suşu izole edildi. Bunların %70.3'ü *C.albicans* olarak tiplendirilirken, bunu sırayla *C.parapsilosis* (%7.6), *C.tropicalis* (%6.2), *C.glabrata* (%4.7), *C.guilliermondii* (%2.3), *C.krusei* (%1.9), *C.keyfr* (%1.4), *C.famata* (%1.4), *S.cerevisiae* (%0.9), *C.pelliculosa* (%0.9), *C.utiles* (%0.4), *C.neoformans* (%0.4) ve *Hansenula polymorpha* (%0.4) izledi. Üretilen suşlar içerisinde *C.dubliniensis*'e rastlanmadı. İmmünoşüpresif hasta grubu içerisinde doğrudan onkoloji hastalarında *C.dubliniensis* aranmasına ilişkin bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bununla birlikte *C.dubliniensis*'in özellikle antifungallere direnç geliştirmesi ve tanısında *C.albicans* ile karışabilmesi, farklı hasta gruplarındaki insidansının ortaya konmasını gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sullivan D, Westerneng T, Haynes AK, Bennett D, Coleman D: *Candida dubliniensis* sp. novel phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidiasis in HIV-infected individuals. *Microbiology* 1995, 141: 1507-1521.
2. Kurzai O, Korting HC, Harmsen D, et al: Molecular and phenotypic identification of the yeast pathogen *Candida dubliniensis*. *J Mol Med* 2000, 78: 521-529.
3. Polacheck I, Strahilevitz J, Sullivan D, Donnelly S, Salkin IF, Coleman DC: Recovery of *Candida dubliniensis* from non-Human Immunodeficiency Virus-infected patients in Israel. *J Clin Microbiol* 2000, 38: 170-174.
4. Pinjon E, Sullivan D, Salkin I, Coleman D: Simple, inexpensive, reliable method for differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 1998, 36:2093-2095.
5. Tintelnot K, Haase G, Seibold M, et al: Evaluation of phenotypic markers for selection and identification of *Candida dubliniensis*. *J Clin Microbiol* 2000, 38: 1599-1608.
6. Odds FC, Nuffel LV, Dams G: Prevalence of *Candida dubliniensis* isolates in a yeast stock collection *J Clin Microbiol* 1998, 36: 2869-2873.
7. Sullivan D, Haynes K, Bille J, et al: Widespread geographic distribution of oral *Candida dubliniensis* strains in Human Immunodeficiency Virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 1997, 35: 960-964.

8. Heinz WJ, Kurzai O, Brakhage AA, et al: Molecular responses to changes in the environmental pH are conserved between the fungal pathogens *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *Int J Med Microbiol* 2000, 290: 231-238.
9. Hannula J, Saarela M, Dogan B, et al: Comparison of virulence factors of oral *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* isolates in healthy people and patients with chronic candidosis. *Oral Microbiol Immunol* 2000, 15: 238-244.
10. Jabra-Rizk MA, Falkler WA, Merz WG, Baqul AAMA, Kelley JI, Meiller TF: Retrospective identification and characterization of *Candida dubliniensis* isolates among *Candida albicans* clinical laboratory isolates from Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected and non-HIV-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000, 38: 2423-2426.
11. Kirkpatrick WR, Revankar SG, McAtee RK, et al: Detection of *Candida dubliniensis* in oropharyngeal samples from Human Immunodeficiency Virus-infected patients in North America by primary Chromagar *Candida* screening and susceptibility testing of isolates. *J Clin Microbiol* 1998, 36: 3007-3012.
12. Boerlin P, Boerlin-Petzold F, Drussel C, et al: Cluster of oral atypical *Candida albicans* isolates in a group of human immunodeficiency virus-positive drug users. *J Clin Microbiol* 1995, 33: 1129-1135.
13. McCullough M, Ross B, Reade P: Characterization of genetically distinct subgroup of *Candida albicans* strains isolated from oral cavities of patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *J Clin Microbiol* 1995, 33: 696-700.
14. Bikandi J, San Millan R, Moragues MD, et al: Rapid identification of *Candida dubliniensis* by indirect immunofluorescence based on differential localization of antigens on *C. dubliniensis* blastospores and *Candida albicans* germ tubes. *J Clin Microbiol* 1998, 36: 2428-2433.
15. Jabra-Rizk MA, Baqui AAMA, Kelley JI, Falkler WA, Merz WG, Meiller TF: Identification of *Candida dubliniensis* in a prospective study of patients in the United States. *J Clin Microbiol* 1999, 37: 321-326.
16. Staib P, Morschhauser J: Chlamyospore formation on Staib agar as a species-specific characteristic of *Candida dubliniensis*. *Mycoses* 1999, 42: 521-524.
17. Willis AM, Coulter WA, Sullivan DJ, et al: Isolation of *C. dubliniensis* from insulin-using diabetes mellitus patients. *J Oral Pathol Med* 2000, 29: 86-90.
18. Sullivan D, Coleman D: *Candida dubliniensis*: Characteristics and identification. *J Clin Microbiol* 1998, 36: 329-334.
19. Gales AC, Pfaller MA, Houston AK, et al: Identification of *Candida dubliniensis* based on temperature and utilization of xylose and alfa-methyl-D-glucoside as determined with the API 20C AUX and Vitek YBC systems. *J Clin Microbiol* 1999, 37: 3804-3808.
20. Meis JFGM, Ruhnke M, Pauw BED, Odds FC, Siegert W, VerWeij PE: *Candida dubliniensis* candidemia in patients with chemotherapy-induced neutropenia and bone marrow transplantation. *Emerg Infect Dis* 1999, 5: 150-153.
21. Coleman DC, Sullivan DJ, Bennett DE, Moran GP, Barry HJ, Shanley DB: Candidiasis: The emergence of a novel species, *Candida dubliniensis*. *AIDS* 1997, 11: 557-567.
22. Kamei K, McCullough MJ, Stevens DA: Initial case of *Candida dubliniensis* infection from Asia: Non-mucosal infection. *Med Mycol* 2000, 38: 81-83.
23. Hilmioğlu S, Aydemir Ş, İnci R, Gürel ÖZ, Tümbay E: Türkiye'de ilk kez izole edilen *Candida dubliniensis* kökeni. *İnfeksiyon Dergisi* 1998, 12: 545-548.